

Peripheral arterial disease : screening, diagnosis, and conservative treatment

Citation for published version (APA):

Bendermacher, B. L. (2007). *Peripheral arterial disease : screening, diagnosis, and conservative treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20070601bb>

Document status and date:
Published: 01/01/2007

DOI:
[10.26481/dis.20070601bb](https://doi.org/10.26481/dis.20070601bb)

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



Atherosclerosis, a process of thickening and hardening of the arteries and loss of blood vessel elasticity, is a systemic disease that is most frequently associated with fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, and disease of the aorta and lower extremities. Peripheral arterial disease (PAD) is atherosclerosis of the lower extremities, and is an important marker for generalised atherosclerosis since it is closely associated with cardio- and cerebrovascular disease. Assessment of the ankle brachial index (ABI) is an effective diagnostic tool for PAD and is able to provide important information about subclinical atherosclerosis. The superior role of supervised exercise therapy compared to non-supervised exercise therapy is more and more recognised as valuable option in the conservative treatment of PAD. This thesis is centred on the use of the ABI in general practice, both as diagnostic measurement as well as screening measurement to detect PAD, and on the conservative treatment of PAD. The first part of the thesis outlines the PREVALENT study, showing the results of the feasibility of the ABI in general practice. In the second part discusses the possibilities of conservative treatment for PAD, especially different forms of exercise therapy.

Part one

The PREVALENT study: feasibility of the ankle brachial index

The PREVALENT study is a large observational study, conducted from October 2002 to February 2005 among 955 Dutch general practitioners. Overall, 13,038 subjects of 55 years and older with symptoms of intermittent claudication according to the general practitioner (without confirmation by ABI) and/or presenting with at least one vascular risk factor (smoking, hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia), were included in this study. Patients were selected by the general practitioner during visiting hours and from medical records.

Chapter two describes the first part of the PREVALENT study. The aim of this part was to investigate the Edinburgh Claudication Questionnaire (ECQ) in general practice and to develop a clinical decision rule based on risk factors to be able to easily assess the likelihood of PAD in this setting. This part of the study included patients of ≥ 55 years visiting the general practitioner for symptoms suggestive of intermittent claudication or with one or more risk factor(s). The prevalence of PAD, defined as ABI < 0.9 , was related to risk factors using logistic regression analyses on which a clinical decision rule was developed and related to the presence of PAD. Of the 4,790 included patients visiting the general practitioner with symptoms suggestive of intermittent claudication, 4,527 were eligible for analyses. The prevalence of PAD in this group was 48.3%. The sensitivity of the ECQ was only 56.2%. The prevalence of PAD in the developed clinical decision rule that included age, male sex, smoking, hypertension,

hypercholesterolemia, and a positive ECQ, increased from 14% in the lowest to 76% in the highest category.

This study indicates that the ECQ alone has an inadequate diagnostic value in detecting patients with PAD. In patients with complaints suggestive of intermittent claudication the ABI should be performed to diagnose PAD, although our clinical decision rule could help to differentiate between extremely high and lower prevalences of PAD.

Chapter three presents a simple prediction rule that could be of much use to estimate the risk of an abnormal ABI. This part of the PREVALENT study included 7,454 patients of 55 years and older presenting with at least one vascular risk factor and no complaints of intermittent claudication. The prevalence of PAD, defined as an ABI below 0.9, was related to vascular risk factors using regression analyses on which the clinical prediction model was developed. The overall prevalence of PAD was 18.4%. Since the treatment of subjects with a history of coronary heart disease and cerebrovascular disease will not be influenced by the finding of asymptomatic PAD, these subjects were not taken into account for the development of the clinical prediction model. Analyses showed a significantly increased risk for PAD with increasing age, smoking, and hypertension. The clinical prediction model, giving risk factor points per factor (age: 1 point per 5 years starting at 55 years, ever smoked: 2 points, currently smoking: 7 points, and hypertension: 3 points), showed a proportional increase of the PAD prevalence with each increasing risk profile (range: 7.0%–40.6%). Based on this clinical prediction model, the general practitioner is able to identify a high risk population in which measurement of an ABI is useful.

In **Chapter four** the impact of guidelines regarding the use of ABI as a screening tool, the corresponding number needed to screen, including the required time investment, and the feasibility of ABI performance, was assessed. Data of the overall PREVALENT study were used. Guidelines were systematically searched for indications that ABI measurement should be performed. To assess the number needed to screen, a composition of the general population was made, and the time needed to perform the ABI was assessed. The number needed to screen was translated to the setting of a single general practice. Guidelines recommend the ABI as an additional measurement in selected populations (e.g. persons of 50 years and older, or those who appear to be at risk of cardiovascular disease). Approximately 10% of subjects above 55 years are without any vascular risk factor. The mean time necessary for ABI measurement was 17 minutes. Screening of the overall population of 50 years and older results in approximately 731 subjects per general practice who should be screened, resulting in a time-requirement of approximately 5 weeks of full time work. Using an existing clinical prediction model, 213 patients per general practice should be screened for PAD by ABI

measurement, corresponding to approximately 60 working hours for an initial screening measurement.

Screening the entire population of 50 years and older, as advised in clinical guidelines, will in our opinion not be feasible in general practice. A more rationale and efficient approach might be screening of subsets of the population of 55 years and older based on a clinical prediction model.

Chapter five shows the prevalence of a high ABI in relation to risk factors for atherosclerosis in a community dwelling population. Data of the overall PREVALENT study were used. The prevalence of a high ABI, defined as above 1.4, was related to vascular risk factors, using logistic regression analyses. Of the 13,038 patients included, 12,886 were eligible for analyses. The prevalence of an ABI above 1.4 was 5.2%. Although the presence of diabetes when treated inadequately was significantly related to a high ABI (Odds Ratio (OR)=1.28) using univariate analysis, this was lost using multivariate analyses ($p=0.865$). Whereas first-order interaction effects showed no effect on a high ABI, three second-order interactions showed significant effects of the presence of diabetes on a high ABI in the subgroups: elderly women and middle-aged men, men with a high diastolic blood pressure, and men with a history of cerebrovascular disease. Effects of diabetes on the measurement of a high ABI appeared to be present only in subgroups. Since no direct relation between diabetes and a high ABI was observed, the assumption that a high ABI is often caused by diabetes alone is not supported.

Part two

Conservative treatment of PAD

A state of the art review was performed in **Chapter six** to discuss the available medical therapies for PAD, including risk factor modification and antiplatelet therapies, as well as strategies for symptomatic relief in both patients with intermittent claudication and patients with critical limb ischemia. In general, risk factor modification and antiplatelet therapy is essential in all patients with PAD to prevent systemic atherosclerotic complications. Furthermore, for symptomatic relief exercise therapy is the main intervention while pharmacological treatment should be only complementary in patients with intermittent claudication. In patients with critical limb ischemia, when revascularization therapy is not possible, an attempt should be made to avoid amputation with conservative treatment using analgesics, vasodilators and/or anticoagulants. In case of an acute onset of critical limb ischemia, thrombolysis is indicated.

Chapter seven presents a meta-analysis to evaluate the effects of supervised versus non-supervised exercise therapy on the maximal walking time or distance for people with intermittent claudication. Randomized and controlled clinical trials comparing supervised exercise programs with non-supervised exercise programs for people with intermittent claudication were included for analyses. For all continuous outcomes we extracted the number of participants, the mean differences, and the standard deviation. If data were available, the standardized mean difference was calculated using a fixed-effect model. Twenty-seven trials were identified, of which 19 had to be excluded because the control group received no exercise therapy at all. The remaining eight trials involved a total of 319 male and female participants with intermittent claudication. The follow up ranged from 12 weeks to 12 months. In general, the supervised exercise regimens consisted of three exercise sessions per week. All trials used a treadmill walking test as one of the outcome measures. The overall quality of the included trials was good, though the trials were all small with respect to the number of participants, ranging from 20 to 59. Supervised exercise therapy showed statistically significant and clinically relevant differences in improvement of maximal treadmill walking distance compared with non-supervised exercise therapy regimens, with an overall effect size of 0.58 (95% confidence interval 0.31 to 0.85) at three months. This translates to a difference of approximately 150 meters increase in walking distance in favor of the supervised group. Supervised exercise therapy is suggested to have clinically relevant benefits compared with non-supervised regimens, which is the main prescribed exercise therapy for people with intermittent claudication. However, the clinical relevance has not been demonstrated definitely and will require additional studies with a focus on the improvements in quality of life.

In **Chapter eight** several possibilities in providing exercise therapy are evaluated and compared. First, as shown earlier, supervised exercise therapy programs have significant benefits compared with non-supervised programs. Supervised programs as described in literature so far were provided in a clinic-based setting. Compared to clinic-based programs community-based supervised exercise therapy has both economic and logistic advantages, due to differences in capacity, transport costs, and time consume. Based on this knowledge, a new community-based concept of supervised exercise therapy was developed and implemented: the so called Network of Exercise Therapy, Parkstad. Community-based supervised exercise therapy programs seems to be as effective as supervised exercise therapy provided in a clinic-based setting and is a promising approach to providing conservative treatment for patients with intermittent claudication. Supervised exercise therapy in a community-based setting should ideally be the initial standard of care for patients with intermittent claudication, however, a study of the cost-effectiveness should be awaited.

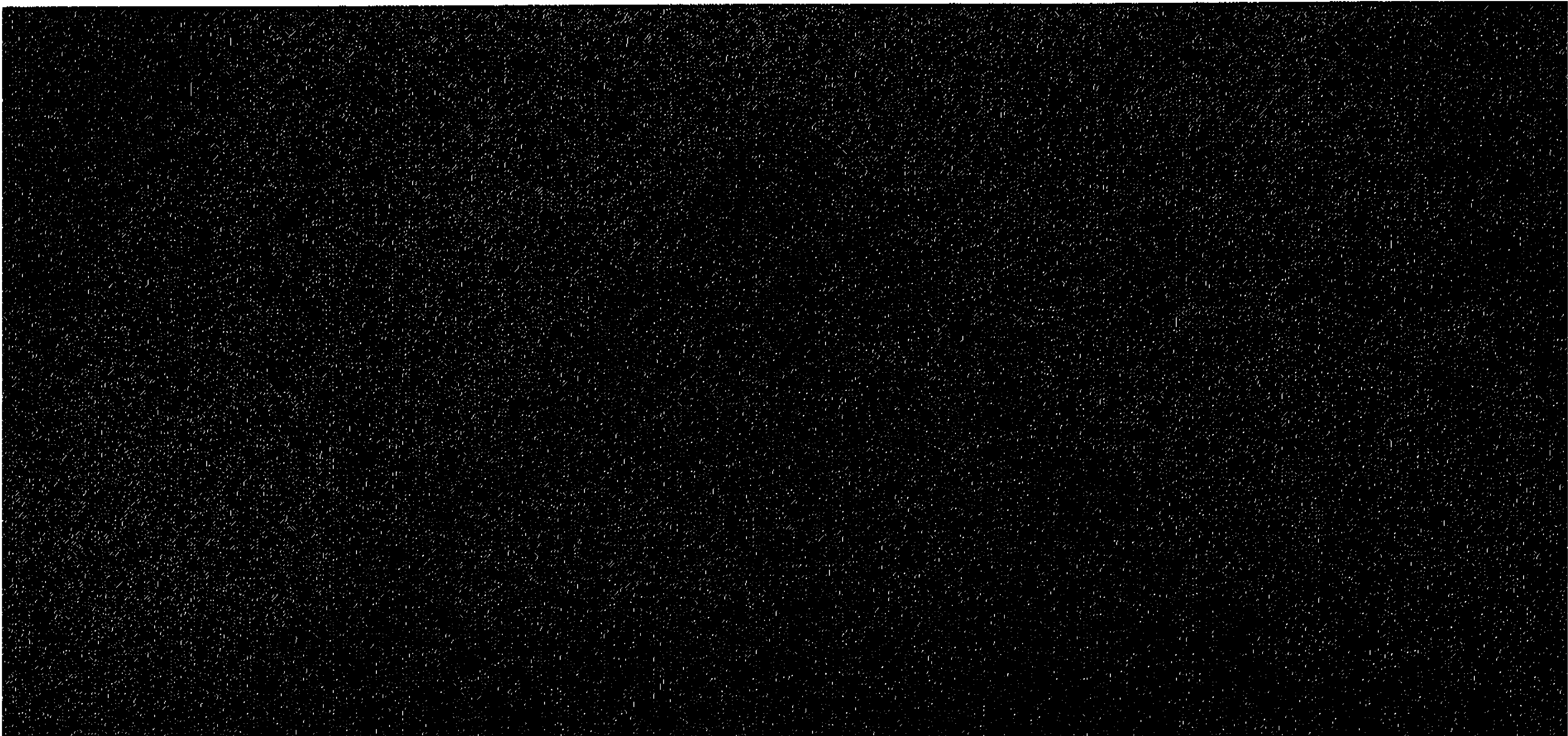
Chapter nine was to determine the effect of supervised exercise therapy provided in a community-based setting on walking distances. This cohort study included all consecutive patients presenting at the vascular outpatient clinic with intermittent claudication, diagnosed by a resting ABI below 0.9, who had no previous peripheral vascular intervention for PAD, no major amputation, and sufficient command of the Dutch language. The exclusion criterion was the inability to walk the baseline treadmill test for a minimum of 10 meters. A progressive treadmill test at baseline and at 1, 3, and 6 months of follow-up measured initial claudication distance and absolute claudication distance. Changes were calculated using the mean percentages of change. From January through October 2005, 93 consecutive claudicants were eligible. Overall, 37 patients discontinued the supervised exercise therapy program. Eleven of these patients stopped because of intercurrent diseases, while for 10 supervised exercise therapy did not lead to adequate improvement and underwent a vascular intervention. Three patients quit the program stating that they were satisfied with the regained walking distance and did not require further supervised exercise therapy. Ten patients were not motivated sufficiently to continue the program, and in three patients, a lack of adequate insurance coverage was the reason for dropping out. Data for 56 patients were used, showing a mean percentage increase in initial claudication distance of 187% and 240% after 3 and 6 months, respectively. Mean percentage of the absolute claudication distance increased 142% and 191% after 3 and 6 months, respectively. Supervised exercise therapy in a community-based setting is a promising approach to providing conservative treatment for patients with intermittent claudication.

In **chapter ten** the clinical benefit of supervised exercise therapy provided in a community-based setting in patients with PAD with recurrent complaints of intermittent claudication after a previous successful peripheral vascular intervention was explored. Consecutive patients with PAD, returning to the vascular surgery outpatient clinic with recurrent complaints of intermittent claudication after a previous vascular intervention and sufficient command of the Dutch language, were eligible. Patients were included if the previous intervention was over one year ago, and the re-stenosis was $\geq 50\%$ of the lumen. Exclusion criterion was the inability to walk the baseline measurement for a minimum of 10 meters. A progressive treadmill test at baseline and at 1, 3, and 6 months of follow-up measured the initial claudication distance and absolute claudication distance. Changes were calculated using the mean percentages of change. From January to December 2005, 23 consecutive patients with recurrent complaints of intermittent claudication were included. Three patients (13.0%) dropped out between one and 6 months. In 6 patients (26.1%) supervised exercise therapy was not able to relief symptoms sufficiently, resulting in a vascular re-intervention. The mean percentage of increase of the initial claudication distance

was 316% after 3 months and 411% after 6 months of follow up. The increase in absolute claudication distance at 3 and 6 months was 299% and 317%, respectively. This pilot study shows that patients with a previous vascular intervention and recurrent complaints of intermittent claudication may significantly benefit from supervised exercise therapy. The walking distances showed a large significant increase over a period of 6 months.

PAD often remains unrecognized because most physicians and patients are unaware of the potential presence, as well as the dangers of this disease. Patients with PAD, regardless of symptoms status, should achieve a risk reduction aimed at specific treatment targets comparable to individuals with established coronary artery disease. Our developed PREVALENT clinical prediction model offers general practitioners an effective tool to effectively screen the population at risk. As main conservative treatment, exercise therapy should worldwide be available in a supervised, community-based setting for all patients with symptomatic PAD. With this, interventions with a higher morbidity and mortality chance can be prevented.

Samenvatting



Atherosclerose is een gegeneraliseerde aandoening van verdikking en verharding van de arteriën met een afname van de elasticiteit. Het is met name geassocieerd met myocard- en cerebraal infarct, aandoeningen van de aorta en onderste extremiteiten. Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een vorm van atherosclerose in de onderste extremiteiten en is, gezien de nauwe associatie met cardio- en neurovasculaire aandoeningen, een belangrijke marker voor gegeneraliseerd atherosclerose. Bepaling van de enkel-arm-index (EAI) is een effectief diagnostisch instrument om PAV vast te stellen en geeft daarmee belangrijke informatie over subklinische vormen van atherosclerose. De belangrijke rol van gesuperviseerde looptherapie wordt meer en meer erkend als waardevolle therapieoptie bij de conservatieve behandeling van PAV.

Dit proefschrift concentreert zich op het gebruik van de EAI in de huisartsenpraktijk, zowel als diagnostisch meetinstrument als in de vorm van screening om PAV vast te stellen. Daarnaast wordt de conservatieve behandeling van PAV uitgebreid belicht. Het eerste deel van het proefschrift beschrijft de resultaten van de PREVALENT waarin onder andere de resultaten van de uitvoerbaarheid van de EAI in de algemene huisartspraktijk wordt getoond. In het tweede deel wordt de conservatieve behandeling van PAV besproken en dan met name de verschillende vormen van looptherapie.

Deel 1

De PREVALENT studie: uitvoerbaarheid van de enkel-arm-index

De PREVALENT studie is een grote observationele studie, uitgevoerd van oktober 2002 tot en met februari 2005 onder 955 Nederlandse huisartsen. In totaal werden in deze studie 13.038 mensen geïnccludeerd van 55 jaar of ouder met symptomen van claudicatio intermittens volgens de huisarts (zonder bevestiging van de EAI) en/of met minstens een vasculaire risicofactor (roken, hypertensie, diabetes en hypercholesterolemie). De deelnemers werden geselecteerd door de huisarts tijdens het spreekuur en vanuit de medische status.

Hoofdstuk twee beschrijft het eerste deel van de PREVALENT studie. Het doel van dit deel was enerzijds om de Edinburgh Claudicatio Vragenlijst in de huisartsenpraktijk te onderzoeken en anderzijds om een klinisch beslissingsmodel te ontwikkelen, gebaseerd op risicofactoren, om zo eenvoudig de waarschijnlijkheid van PAV te kunnen bepalen. Voor dit deel van de studie werden patiënten geïnccludeerd van 55 jaar of ouder die de huisarts bezochten met symptomen die suggestief zijn voor claudicatio intermittens of met een of meer risicofactoren. De prevalentie van PAV, gedefinieerd als een $EAI < 0,9$, werd gerelateerd aan risicofactoren door middel van logistische regressie analyses. Op basis van deze analyses werd een klinisch beslissingsmodel ontwikkeld welke werd gerelateerd aan de aanwezigheid van PAV. Van de 4.790 geïnccludeerde patiënten die de huisarts bezochten met symptomen suggestief voor claudicatio intermittens, waren uiteindelijk 4.527 geschikt voor de analyses. De prevalentie van PAV in deze groep was 48,3%. De sensitiviteit van de Edinburgh Claudicatio Vragenlijst was slechts 56,2%.

Het klinische beslissingsmodel werd samengesteld uit de significante risicofactoren leeftijd, mannelijk geslacht, roken, hypertensie, hypercholesterolemie en een positieve Edinburgh Claudicatio Vragenlijst. De prevalentie van PAV in dit model nam toe van 14% in de laagste tot 76% in de hoogste risicocategorie. Deze studie indiceert dat de Edinburgh Claudicatio Vragenlijst alleen een inadequate diagnostische waarde heeft voor het bepalen van patiënten met PAV. Bij patiënten met symptomen suggestief voor claudicatio intermittens zou altijd de EAI gemeten moeten worden om de diagnose PAV vast te kunnen stellen. Het klinische beslissingsmodel kan echter dienen ter differentiatie tussen extreem hoge en extreem lage prevalenties van PAV.

Hoofdstuk drie toont een eenvoudig te gebruiken voorspellend model welke nuttig zou kunnen zijn voor het bepalen van het risico op een afwijkende EAI. Voor dit deel van de PREVALENT studie werden 7.454 patiënten geïnccludeerd van 55 jaar of ouder met minimaal een vasculaire risicofactor en zonder klachten van claudicatio intermittens. De prevalentie van PAV, gedefinieerd als een EAI lager dan 0,9, werd gerelateerd aan vasculaire risicofactoren door middel regressie analyses op basis waarvan een klinisch voorspellend model werd ontwikkeld. De totale prevalentie van PAV was 18,4%. Aangezien de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire dan wel neurovasculaire aandoening niet beïnvloed zal worden door het diagnosticeren van asymptomatisch PAV, werden deze patiënten buiten ogenschouw gelaten bij het ontwikkelen van het klinisch voorspellende model. Analyses toonden een significante stijging van het risico voor PAV bij een toename van de leeftijd, roken en hypertensie. In het klinisch voorspellende model worden risicofactor punten gegeven per factor (leeftijd: 1 punt per 5 jaren beginnend bij 55 jaar, ooit gerookt: 2 punten, huidige rokers: 7 punten, hypertensie: 3 punten). Dit model toont een proportionele stijging van de PAV prevalentie bij elke toegenomen risicoprofiel (range: 7,0%-40,6%). Gebaseerd op dit klinisch voorspellende model is de huisarts in staat om op eenvoudige wijze een hoog risico populatie te identificeren bij wie het meten van de EAI nuttig is om vroegtijdige atherosclerose te ondervangen.

In **hoofdstuk vier** worden de volgende punten onderzocht: de invloed van richtlijnen met betrekking tot het gebruik van de EAI als screenend instrument, corresponderende aan deze aanbevelingen het aantal te screenen mensen, inclusief de tijdsinvestering die hiermee samen gaat, en de uitvoerbaarheid van de EAI meting. Hiervoor werd de totale dataset van de PREVALENT studie gebruikt. Richtlijnen werden systematisch onderzocht op indicaties voor het meten van de EAI. Om het aantal te screenen mensen vast te kunnen stellen werd een compositie van de algemene populatie gemaakt. Daarnaast werd de tijdsinvestering welke nodig is om een EAI uit te voeren bepaald. Het aantal te screenen mensen werd vertaald naar een algemene huisartsenpraktijk. Richtlijnen bevelen de EAI aan als additionele meting in geselecteerde populaties (personen van 50 jaar of ouder of personen met een verhoogd cardiovasculair risico). Ongeveer 10% van de populatie ouder dan 55 jaar is niet bekend met een vasculaire risicofactor. De gemiddelde tijdsinvestering die nodig is om een enkele EAI te meten

bedroeg 17 minuten. Screenen van de algemene populatie van 50 jaar en ouder betekent dat circa 731 patiënten per huisartsenpraktijk gescreend zouden moeten worden, resulterend in een tijdsinvestering van circa 5 fulltime werkweken. Wanneer gebruik gemaakt wordt van een bestaand klinisch voorspellend model zouden 213 patiënten gescreend moeten worden voor PAV door middel van de EAI meting. Dit komt overeen met circa 60 werkuren voor een initiële screeningsmeting. Screenen van de totale populatie van 50 jaar of ouder, zoals aanbevolen wordt in klinische richtlijnen, is naar onze mening niet uitvoerbaar in de algemene huisartsen praktijk. Een meer rationele en efficiëntere benadering zou zijn wanneer slechts een risicovol deel van de populatie, gebaseerd op een klinisch voorspellend model, zou worden gescreend.

Hoofdstuk vijf toont de prevalentie van een hoge EAI in relatie tot risicofactoren voor atherosclerose in de algemene populatie. De totale dataset van de PREVALENT studie werd hiervoor gebruikt. De prevalentie van een hoge EAI, gedefinieerd als hoger dan 1,4, werd gerelateerd aan vasculaire risicofactoren door middel van logistische regressie analyse. Van de 13.038 geïncludeerde patiënten waren 12.886 geschikt voor verdere analyse. De prevalentie van een EAI hoger dan 1,4 was 5,2%. Ondanks de bevinding dat de aanwezigheid van diabetes, wanneer het inadequaet gereguleerd werd, significant gerelateerd was aan een hoge EAI (odds ratio (OR)=1,28) in de univariabele analyse, verdween deze significantie in de multivariabele analyse ($p=0,865$). Hoewel eerste-order interactie effecten geen significant effect op een hoge EAI aantoonden, werden een drietal significante tweede-order interacties aangetoond tussen de aanwezigheid van diabetes en een verhoogde EAI. Deze effecten werden aangetoond in de volgende subgroepen: oudere vrouwen en mannen van middelbare leeftijd, mannen met een hoge diastolische bloeddruk en mannen met een neurovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. Effecten van diabetes op de uitkomstmeting van een hoge EAI lijken slechts aanwezig te zijn in enkele subgroepen. Aangezien geen directe relatie tussen diabetes en een hoge EAI kon worden vastgesteld, kan de veronderstelling dat een hoge EAI vaak alleen veroorzaakt wordt door diabetes niet worden ondersteund.

171

Deel twee

Conservatieve behandeling van perifeer arterieel vaatlijden

Een review over de huidige stand van zaken met betrekking tot de beschikbare medicamenteuze behandelingen voor PAV wordt beschreven in **hoofdstuk zes**. Hierin komen zowel risicofactor management en het gebruik van trombocyten aggregatie remmers, als behandelingsmogelijkheden om symptomen te verminderen voor zowel patiënten met claudicatio intermittens als voor patiënten kritieke ischemie van de benen aan bod. In het algemeen zijn risicofactor management en de behandeling met trombocyten aggregatie remmers een essentieel onderdeel van de behandeling van alle patiënten met PAV om zo systemische complicaties van atherosclerose te voorkomen. Daarnaast is looptherapie de belangrijkste interventie om de symptomen van claudicatio intermittens te verminderen, terwijl farmacologische behandelingen slechts als aanvullende therapie gebruikt zouden moeten worden. Bij patiënten met

kritieke ischemie in de benen, waarbij behandeling door middel van revascularizatie niet mogelijk is, zou gebruik gemaakt moeten worden van analgetica, vasodilatoren en/of anticoagulantia om zo een amputatie te vermijden. Thrombolyse is geïndiceerd wanneer sprake is van acute kritieke ischemie.

Hoofdstuk zeven presenteert een meta-analyse waarin de effecten van gesuperviseerde versus niet-gesuperviseerde looptherapie op de maximale loopafstand of tijd worden geëvalueerd bij patiënten met claudicatio intermittens. Gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studies, welke gesuperviseerde looptherapie programma's vergelijken met niet-gesuperviseerde looptherapie programma's voor patiënten met claudicatio intermittens, werden geïnccludeerd voor analyse. Voor alle continue variabelen werden het aantal deelnemers, het gemiddelde verschil en de standaard deviatie geëxtraheerd. Wanneer data beschikbaar waren, werd het gestandaardiseerde gemiddelde verschil berekend door middel van een gefixeerd-effect model. Zevenentwintig studies werden geïdentificeerd, waarvan 19 geëxcludeerd moesten worden aangezien de controle groep geen looptherapie kreeg. De resterende acht studies bestond in totaal uit 319 mannelijke en vrouwelijke deelnemers met claudicatio intermittens. De follow-up varieerde van 12 weken tot 12 maanden. In het algemeen bestonden de gesuperviseerde looptherapie programma's uit drie therapiesessies per week. Alle studies maakten gebruik van een loopbandtest als een van de uitkomstmetingen. De algemene kwaliteit van de geïnccludeerde studies was goed, hoewel de studies klein waren met betrekking tot het aantal deelnemers, variërend van 20 tot 59. Gesuperviseerde looptherapie toonde statistisch significante en klinisch relevante verschillen in verbetering van maximale loopafstand vergeleken met niet-gesuperviseerde looptherapie programma's, met een totale effectgrootte van 0,58 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,31 tot 0,85) na 3 maanden. Dit is te vertalen naar een verschil van circa 150 meter toename in loopafstand in het voordeel van de gesuperviseerde groep.

Gesuggereerd wordt dat gesuperviseerde looptherapie klinisch relevante voordelen heeft ten opzichte van niet-gesuperviseerde programma's, terwijl dit laatste de meest voorgeschreven vorm van looptherapie is voor patiënten met claudicatio intermittens. Echter, de klinische relevantie kon niet helemaal bewezen worden. Hiervoor zullen aanvullende studies nodig zijn die zich concentreren op de verbeteringen in kwaliteit van leven.

In **hoofdstuk acht** worden verschillende mogelijkheden van looptherapie besproken en vergeleken. Ten eerste, zoals eerder reeds aangetoond, hebben gesuperviseerde looptherapie programma's significante voordelen vergeleken met niet-gesuperviseerde programma's. Gesuperviseerde programma's zoals beschreven in de literatuur tot nog toe werden allen verzorgd in een klinische setting. Vanwege verschil in capaciteit, transport kosten en tijdsinvestering heeft gesuperviseerde looptherapie verzorgd in een regionale setting ten opzichte van de klinische setting zowel economische als logistieke voordelen. Op basis van deze kennis werd een nieuw regionaal gebaseerd concept

van gesuperviseerde looptherapie ontwikkeld en geïmplementeerd: het zogenaamde Netwerk LoopTherapie Parkstad (NLTP). Regionale looptherapie programma's lijken net zo effectief te zijn als gesuperviseerde looptherapie gegeven in een klinische setting en is een veelbelovende benadering voor het aanbieden van de conservatieve behandeling aan patiënten met claudicatio intermittens. Gesuperviseerde looptherapie in een regionale setting zou idealiter de initiële standaardbehandeling moeten zijn voor patiënten met claudicatio intermittens, hoewel een studie naar de kosteneffectiviteit afgewacht zou moeten worden.

In **hoofdstuk negen** worden de effecten bepaald van gesuperviseerde looptherapie gegeven in een regionale setting op de loopafstand. In deze cohort studie werden alle opeenvolgende patiënten die zich presenteerden met claudicatio intermittens op de polikliniek vaatchirurgie, gediagnosticeerd door middel van een EAI lager dan 0,9, geïnccludeerd. Exclusie criteria waren een eerdere perifere vasculaire interventie vanwege PAV, grote amputatie, onvoldoende kennis van de Nederlandse taal en het niet in staat zijn om verder dan 10 meter te lopen tijdens de eerste loopbandtest. Door middel van een progressieve loopbandtest werden aan het begin en na 1, 3 en 6 maanden follow-up zowel de initiële claudicatio afstand als de absolute claudicatio afstand gemeten. Veranderingen in loopafstand werden berekend door middel van het gemiddelde percentage verandering. Van januari tot en met oktober 2005 waren 93 opeenvolgende claudicanten geschikt voor deelname aan de studie. In totaal beëindigden 37 patiënten het gesuperviseerde looptherapie programma. Elf van deze patiënten stopten vanwege een niet-vasculaire gerelateerde additionele aandoening. Bij 10 patiënten leidde de looptherapie niet tot een adequate verbetering van de symptomen en ondergingen om deze reden een vasculaire interventie. Drie patiënten stopten omdat ze naar eigen zeggen tevreden waren met de behaalde loopafstand en geen verdere gesuperviseerde looptherapie meer nodig hadden. Tien patiënten waren onvoldoende gemotiveerd om het programma volledig te volgen en drie patiënten waren onvoldoende verzekerd waardoor ze moesten stoppen met de gesuperviseerde looptherapie.

Uiteindelijk waren data van 56 patiënten beschikbaar voor analyse, welke een gemiddelde percentage stijging van de initiële claudicatio afstand aantoonde van 187% en 240% na respectievelijk 3 en 6 maanden. Het gemiddelde percentage van de absolute claudicatio afstand steeg met 142% en 191% na respectievelijk 3 en 6 maanden. Gesuperviseerde looptherapie in een regionale setting is een veelbelovende benadering van de conservatieve behandeling van patiënten met claudicatio intermittens.

Hoofdstuk tien beschrijft het klinische voordeel van gesuperviseerde looptherapie aangeboden in een regionale setting voor patiënten met PAV met recidief klachten van claudicatio intermittens na een eerdere succesvolle perifere vasculaire interventie. Opeenvolgende patiënten met PAV die zich opnieuw meldden op de polikliniek vaatchirurgie met recidief klachten van claudicatio intermittens na een eerdere

vasculaire interventie en met voldoende kennis van de Nederlandse taal waren geschikt voor inclusie van deze studie. Patiënten werden geïnccludeerd wanneer de eerdere interventie langer dan een jaar geleden had plaats gevonden en meer dan 50% van het lumen opnieuw was vernauwd. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer men niet in staat was om minimaal 10 meter te lopen tijdens de initiële loopbandtest. Door middel van een progressieve loopbandtest werden aan het begin en na 1, 3 en 6 maanden follow-up zowel de initiële claudicatio afstand als de absolute claudicatio afstand gemeten. Veranderingen in loopafstand werden berekend door middel van het gemiddelde percentage verandering. Van januari tot en met december 2005 werden 23 opeenvolgende patiënten met recidief klachten van claudicatio intermittens geïnccludeerd. Drie patiënten (13,0%) stopten met gesuperviseerde looptherapie na 1 tot 6 maanden. Bij 6 patiënten (26,1%) bleek de gesuperviseerde looptherapie onvoldoende de symptomen te verminderen en werd een vasculaire interventie verricht. Het gemiddelde toename percentage van de initiële claudicatio afstand bedroeg 316% na 3 maanden en 411% na 6 maanden follow-up. De stijging van de absolute claudicatio afstand na 3 en 6 maanden bedroeg respectievelijk 299% en 317%. Deze pilot studie toont dat patiënten met een eerdere vasculaire interventie en recidief klachten van claudicatio intermittens significant voordeel kunnen ondervinden van gesuperviseerde looptherapie. De loopafstanden toonden een grote significante toename over een periode van 6 maanden.

De aanwezigheid van PAV wordt vaak miskend door veel behandelaars en de patiënten zijn zich niet bewust van de mogelijke aanwezigheid hiervan, evenmin als van de gevaren van deze ziekte. Patiënten met PAV, onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van klachten, hebben net zoveel recht op secundaire preventie om het risico op vasculaire mortaliteit te verminderen als patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Het ontwikkelde klinisch voorspellende PREVALENT model biedt aan huisartsen de mogelijkheid om op een eenvoudige en effectieve manier een risicovolle populatie te screenen op PAV. Als belangrijkste conservatieve behandeling zou looptherapie voor alle patiënten met symptomatisch PAV beschikbaar moeten zijn in een gesuperviseerde, regionale vorm. Hiermee kunnen vele meer risicovolle interventies worden voorkomen.

